

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-504637

(P2003-504637A)

(43) 公表日 平成15年2月4日 (2003.2.4)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テロト (参考)

G 0 1 N 27/447

C 1 2 M 1/34

Z 2 G 0 4 3

C 1 2 M 1/34

C 1 2 Q 1/68

Z 2 G 0 5 4

C 1 2 Q 1/68

G 0 1 N 21/64

F 4 B 0 2 9

G 0 1 N 21/64

Z 4 B 0 6 3

21/76

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-510816(P2001-510816)
(86) (22) 出願日 平成12年7月14日 (2000.7.14)
(85) 翻訳文提出日 平成14年1月11日 (2002.1.11)
(86) 国際出願番号 PCT/US 00/19265
(87) 国際公開番号 WO 01/006228
(87) 国際公開日 平成13年1月25日 (2001.1.25)
(31) 優先権主張番号 60/144, 103
(32) 優先日 平成11年7月16日 (1999.7.16)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

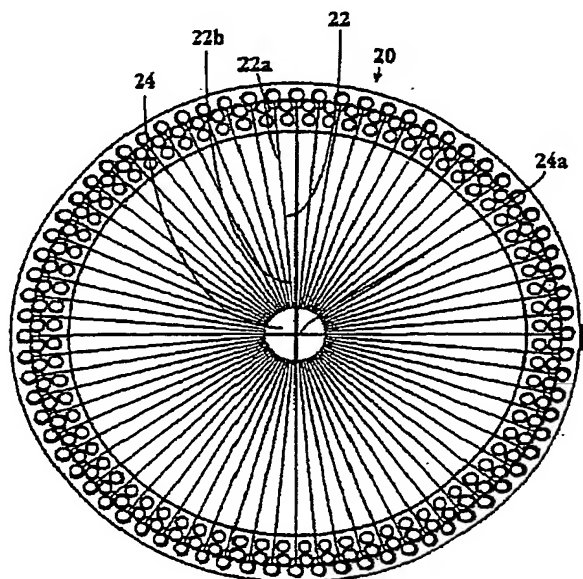
(71) 出願人 ビーイー コーポレーション (エヌワイ)
アメリカ合衆国 カリフォルニア州
94404 フォスター シティ, リンカーン
センター ドライブ 850
(72) 発明者 ヴォーデンバーグ, ティモシー エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94038,
モス ビーチ, アーバー レーン
120
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高密度電気泳動デバイスおよび方法

(57) 【要約】

1つの局面においては、本発明は、分析物の電気泳動分析のための装置を提供する。1つの局面においては、この装置は、(1) 中心レザバ領域、(2) 中心レザバ領域と流体連絡し、かつ中心レザバ領域から実質的に半径方向に拡がっている複数の電気泳動チャンネルであって、このチャンネルはお互いに同一平面上にあり、そして各チャンネルは、(i) レザバ領域に連結される近位端、および(11) 遠位端を有する、チャンネル、ならびに好ましくは、(3) チャンネルの遠位端と流体連絡している通路によって連結される、各チャンネルに対して、少なくとも1つ、好ましくは3つのチャンバを規定する、円盤形基材を備える。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 分析物の電気泳動分離のための装置であって、該装置は以下

:

以下を備える基材:

(1) 中心レザバ領域、

(2) 該中心レザバ領域と流体連絡しており、かつ該中心レザバ領域から実質的に半径方向に広がっている、複数の電気泳動チャンネルであって、該チャンネルは、互いに同一平面上にあり、そして各チャンネルは、(i) 該レザバ領域と連結している近位端、および(ii) 遠位端を有する、チャンネル、ならびに

(3) 各チャンネルに対する1つ以上のチャンバであって、該チャンバは、該チャンネルの該遠位端と流体連絡している通路によって各々連結されている、チャンバ、
を備え、

ここで各通路は、最初に該中心レザバ領域から離れる方向で各チャンバから通じており、それによって該チャンネルの平面に対して垂直である中心軸の周りでの該基材の遠心が、液体を該中心レザバ領域から該チャンネルおよびチャンバへ分散させるために有効であり、その結果、このような液体が該中心レザバ領域内に存在する場合に、該チャンバ、チャンネル、および通路内の任意の気泡が、回転軸に向かって押し出される、
装置。

【請求項2】 前記各チャンネルの遠位端が、通路によって2つのチャンバに連結される、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記各チャンネルの遠位端が、通路によって、サンプルチャンバ、サンプル受入チャンバ、および流動緩衝液チャンバに連結される、請求項1に記載の装置。

【請求項4】 前記チャンバと前記中心レザバとの間に電圧をかけるための電極をさらに備える、請求項1に記載の装置。

【請求項5】 1つ以上の前記チャンネル内に存在し得る選択された成分を検出するための検出器をさらに備える、請求項1に記載の装置。

【請求項6】 前記検出器が、蛍光検出器または化学発光検出器である、請求項5に記載の装置。

【請求項7】 前記検出器が、前記中心レザバ領域内の中心軸からの選択された距離において、前記チャンネルの各々から放出されるシグナルを検出するために、該軸の周りで回転可能である、請求項5に記載の装置。

【請求項8】 請求項5に記載の装置であって、該装置は、前記基材を中心軸の周りで回転させるための機構をさらに備え、その結果、前記チャンネルが、該チャンネル内に存在し得る1以上の成分を検出するために、前記検出器付近を連続的に通過する、装置。

【請求項9】 前記チャンバが、該チャンバを覆い、かつ該チャンバへの液体の送達のための該チャンバへの針のアクセスを可能にする、環状セプタムによって部分的に規定される、請求項1に記載の装置。

【請求項10】 少なくとも1つの前記チャンネルが、電気泳動媒体を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項11】 前記電気泳動媒体が、流動性媒体である、請求項10に記載の装置。

【請求項12】 前記電気泳動媒体が、共有結合的に架橋した媒体である、請求項10に記載の装置。

【請求項13】 前記基材が、少なくとも20の前記チャンネルを規定する、請求項1に記載の装置。

【請求項14】 前記チャンネルが、 $1\mu\text{m}$ と $100\mu\text{m}$ との間の断面直径を有する、請求項1に記載の装置。

【請求項15】 前記チャンネルが、 $2\mu\text{m}$ と $50\mu\text{m}$ との間の断面直径を有する、請求項12に記載の装置。

【請求項16】 実質的に気泡を含まない複数の電気泳動経路を調製するための方法であって、該方法は、以下の工程：

レザバ領域が、液体を含むかまたは液体源と流体連絡しているのいずれかであるように、請求項1に記載の装置を提供する工程、

該液体が中心レザバ領域からチャンネルおよびチャンバへ分散されるように、該

チャンネルに対して垂直である中心軸の周りで基材を遠心する工程であって、その結果、該チャンバ、チャンネル、および／または通路内の任意の気泡が回転軸に向かって押し出され、該レザバと該チャンバとの間に、気泡を含まない複数の電気泳動経路を生じる、工程、

を包含する、方法。

【請求項17】 実質的に気泡を含まない複数の電気泳動経路を調製するための方法であって、該方法は、以下の工程：

レザバ領域、および必要に応じて、チャンネル、通路、および／またはチャンバが液体を含むように、請求項1に記載の装置を提供する工程、

該液体が中心レザバ領域から該チャンネルおよび該チャンバへ分散するように、該チャンネルに対して垂直である中心軸の周りで基材を遠心する工程であって、その結果、該チャンバ、チャンネル、および／または通路内の任意の気泡が、回転軸に向かって押し出され、該レザバと該チャンバとの間に気泡を含まない複数の電気泳動経路を生じる、工程、

を包含する、方法。

【請求項18】 複数のサンプルを分析するための方法であって、該方法は、以下の工程：

中心レザバ領域、チャンネル、およびチャンバが、このようなサンプルの電気泳動に適した液体媒体を含むように、請求項1に記載の装置を提供する工程、

該チャンネルのうちの少なくとも1つを通して該中心レザバ領域へ向かう、サンプルの移動を生じさせるに十分な条件下で、電場をかける工程、ならびに

該チャンネルのうちの少なくとも1つを調べて、該チャンネル内の1つ以上のサンプル成分を検出する工程、

を包含する、方法。

【請求項19】 前記検出される成分が核酸である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】 前記検出される核酸が、蛍光標識されている、請求項19に記載の方法。

【請求項21】 前記サンプルが、1つ以上の選択された標的配列のポリマーを含む方法。

ラーゼ連鎖反応増幅によって調製される、請求項19に記載の方法。

【請求項22】 少なくとも2つのオリゴヌクレオチドが、該オリゴヌクレオチドに相補的である標的ポリヌクレオチドの隣接する領域に結合される場合に、前記サンプルが、該少なくとも2つのオリゴヌクレオチドを結合することによって調製される、請求項19に記載の方法。

【請求項23】 前記検出される成分がポリペプチドである、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、目的の分析物の電気泳動分析に関する。より詳細には、本発明は、分析物の電気泳動分離および／または分析を行うための小スケールデバイス、ならびにこのようなデバイスを使用する化学的方法および生化学的方法に関する。

【0002】

(参考文献)

Bergotら、PCT公開番号WO91/07507。

Eckstein, F., *Oligonucleotides and Analogs: A Practical Approach*, 8章および9章, IRL Press, Oxford, GB (1991)。

Fodor, S. P. A. ら、米国特許第5, 445, 934号 (1995)

Fungら、米国特許第4, 757, 141号。

Grossman, P. D. およびJ. C. Colburn (編), *Capillary Electrophoresis: Theory and Practice*, Academic Press, Inc., London, UK (1992)。

Haugland, *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR (1992)。

Hobbs, Jr. ら、米国特許第5, 151, 507号。

Huang, X. C. ら、*Anal. Chem.* 64:967 (1992)。

Jackson, P., PCT公開番号WO91/05256。

KellerおよびManak, *DNA Probes*, 第2版, Stockton Press, New York (1993)。

Kheterpalら、*Electrophoresis* 17:1852-1859 (1996)。

Landegrenら、米国特許第4, 988, 617号。

- Leeら、EP 805190 A2 (1997)。
- Livakら、PCT出願番号PCT/US98/09657。
- Madou, M. , Fundamentals of Microfabrication, CRC Press, LLC, Boca Raton, FL (1997)。
- Mathies, R. A. ら、米国特許第5, 091, 652号 (1992)
- Matthewsら、Anal. Biochem. 169:1-25 (1988)。
- Menchen, S. ら、PCT公開番号WO94/05688 (1994)。
- Menchen, S. ら、米国特許第5, 188, 934号 (1993)。
- Pastinen, T. ら、Genome Res. 7:606-614 (1997)。
- Rosenblumら、Nucl. Acids Res. 25:4500-4504 (1997)。
- Sze, S. M. 編、VLSI Technology、第2版、McGraw-Hill Publishing, New York, NY (1988)。
- Whiteleyら、米国特許第4, 883, 750号。

【0003】

(背景)

ポリヌクレオチドおよび他の生体分子の構造分析は、現代の分子生物学においてますます重要な役割を果たしている。ポリヌクレオチド増幅技術（例えば、PCR）の出現、およびヒトゲノムの配列決定に関するプロジェクトによって、この領域における関心のレベルが高くなっている。特に、多数のサンプルを可能な限り迅速に処理することの必要性は、増加した分解能、処理能力、および自動化を有する分析システムの必要性につながる。

【0004】

費用およびサンプル操作の量を減少させるために、可能な限り小さい領域において、多数のサンプルの効率的なラージスケールでの分析を可能にするデバイスが所望される。同時に、このデバイスは、目的の分析物の再現可能な高感度な検

出を提供すべきである。好ましくは、このデバイスは種々の異なるサンプル型に適合性であり、そして異なるサンプルセットを用いる再利用に受入可能である。

【0005】

(要旨)

1つの局面においては、本発明は、分析物の電気泳動分離のための装置を提供する。好ましい実施形態においては、この装置は、以下を規定する平面基材を備える：(1) 中心レザバ領域、(2) この中心レザバ領域と流体連絡しており、かつこの中心レザバ領域から実質的に半径方向に広がっている、複数の電気泳動チャンネルであって、このチャンネルは、お互いに同一平面上にあり、そして各チャンネルは、(i) レザバ領域に連結している近位端、および(ii) 遠位端を有する、チャンネル。各チャンネルの遠位端において、基材は、チャンネルの遠位端と流体連絡で連結される少なくとも1つのチャンバをさらに規定する。例えば、各チャンネルは、サンプルチャンバ、サンプル受入チャンバ、および流動緩衝液チャンバに連結され得る。あるいは、各チャンネルは、2つの遠位チャンバに連結され得る。1つ以上のチャンバの各々は、好ましくは、通路によってチャンネルの遠位端に連結され、この通路は、最初に中心レザバ領域から離れる方向で各チャンバから通じている。このことによって、チャンネルに対して垂直である中心軸の周りでの基材の遠心が、液体を中心レザバ領域からチャンネルおよびチャンバへ分散させるに有効であり、その結果、このような液体が中心レザバ領域内に存在する場合に、チャンバ、チャンネル、および通路内の任意の気泡が、回転軸に向かって押し出される。

【0006】

この装置は、好ましくは、チャンバと中心レザバとの間に電圧をかけるための電極を備える。この装置はまた、チャンネル内に存在し得る選択された成分を検出するための検出器を備え得る。1つの実施形態においては、この検出器および基材は、検出器および／または基材がお互いに関して回転可能であるように配置され、回転検出を可能にする。例えば、1つのアプローチにおいては、軸からの選択された距離において、または各チャンネルの選択された長さに沿って、各々のチャンネルの

チャンネルから放出されるシグナルを検出ために、検出器は中心レザバ領域内の中心軸の周りで回転可能であり得る。代替の実施形態においては、チャンネル内に存在し得る1つ以上の成分を検出するために、基材は、チャンネルが検出器の付近を連続的に通過するように、中心軸の周りで回転可能であり得る。好ましい実施形態においては、検出器は、蛍光シグナルまたは化学発光シグナルを検出するように適応されている。

【0007】

1つの実施形態において、この装置は、環状セプタムを備え得、この環状セプタムは、チャンバを覆い、そしてチャンバを部分的に規定し得、そして液体のチャンバへの送達のために、針のチャンバへのアクセスを可能にする。

【0008】

別の実施形態において、1つ以上のチャンネルは、電気泳動媒体（例えば、共有結合により架橋された媒体、非共有結合により架橋された媒体、または流動性媒体）を含み得る。

【0009】

別の局面において、本発明は、実質的に気泡の無い複数の電気泳動路を提供するための方法を提供する。この方法は、上記のような装置を提供する工程であって、それによりレザバ領域が液体を含むか、またはレザバ領域が液体を含むか、または液体供給源と液体連絡する、工程、およびチャンネルに対して垂直な中心軸の周りに基材を遠心する工程であって、それにより液体が中心レザバ領域からチャンネルおよびチャンバへ分散する、工程を包含し得、その結果、チャンバ、チャンネル、および／または通路中のあらゆる気泡は、回転軸に向かって進められ、レザバとチャンバとの間に複数の泡のない電気泳動路を生じる。

【0010】

代替の実施形態において、この方法は、上記のような装置を提供する工程であって、その結果レザバ領域、および必要に応じてチャンネル、通路、および／またはチャンバは、液体を含む、工程、ならびに、チャンネルに対して垂直な中心軸の周りに基材を遠心する工程であって、その結果液体が中心レザバ領域からチャンネルおよびチャンバ中に分散される、工程を包含し、その結果、チャンバ、チャンネル、および通路中のあらゆる気泡は、回転軸に向かって進められ、レザバとチャンバとの間に複数の泡のない電気泳動路を生じる。

ル、および／または通路中の気泡は、回転軸に向かって進められ、レザバとチャンバとの間に泡の無い複数の電気泳動路を生じる。

【0011】

上記で議論される装置および方法はまた、サンプル分析のために使用され得る。1つの局面において、本発明は、複数のサンプルを分析するための方法を含む。この方法は、好ましくは上記のような装置を提供する工程を含む、その結果中心レザバ領域、チャンネル、およびチャンバは、このようなサンプルの電気泳動に適切な液体媒体を含む。サンプルは、1つ以上のサンプルチャンバに提供され、そして電場は、少なくとも1つのチャンネルを通して中心レザバ領域に向うサンプル（単数または複数）の移動を引き起こすのに効果的な条件下でかけられる。チャンネル（単数または複数）は、電気泳動前、電気泳動中、および／または電気泳動後に呼び掛けられ（interrogated）て、チャンネル（単数または複数）中の1つ以上のサンプル成分を検出し得る。

【0012】

本発明は、種々のサンプル、特にタンパク質、核酸、多糖、小分子などのいずれかの分離および／または分析に適用され得る。また、検出されるべきサンプル成分は、検出を補助するために、検出可能な標識（例えば、蛍光標識または化学発光標識）で標識され得る。本発明はまた、広範な種々のサンプル調製方法（例えば、ポリメラーゼ連鎖反応、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、制限フラグメント分析、ポリマー配列決定、スクリーニングアッセイなど）と組合せても有用である。

【0013】

本発明のこれらおよび他の特徴および局面は、以下の説明および添付の図面を考慮してさらに理解される。

【0014】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

本発明は、電気泳動を使用して複数のサンプルを迅速かつ簡便に分析するために有用なデバイス、装置および方法に関する。1つの局面において、本発明は、電気泳動路を有する放射状チャンネルアレイを提供し、この電気泳動路は、適切な

液体を充填される場合、実質的に泡が無い。従って本発明は、高スループット電気泳動適用において改善された信頼性を提供する。

【0015】

本明細書中で使用される場合、用語「チャンネル」および「マイクロチャンネル」は、交換可能である。

【0016】

I. 装置

図1～7を参照すると、これらは、本発明の好ましい実施形態に従う放射状チャンネルアレイの種々のと特徴を例示する。図1を参照すると、基材20は、複数のマイクロチャンネル22を規定し、これらは中心レザバ領域24から広がっている。各マイクロチャンネルは、近位端22aおよび遠位端22bを含む。これらのチャンネルは、アレイの中心において、中心点または軸24a（図2）において交差する線を規定する。中心レザバ領域24は、電気泳動緩衝液のための保持領域を提供し、この領域は、近位端と流体連絡している。中心レザバはまた、電気泳動媒体または洗浄流体をチャンネル内に導入するために使用され得る。

【0017】

図3に示される実施形態において、各マイクロチャンネル22は、3つのチャンバ26a、26bおよび26cを有するその遠位端において終結し、これらのチャンバは、接続通路28a、28bおよび28cにより遠位端に連結される。各チャンバは、チャンバの半径方向遠隔の領域へと接続する通路により付随するマイクロチャンネルに連結される。換言すると、各通路は、各チャンバから、最初は中心レザバ領域から離れる方向に延びて、泡の電気泳動の通路からの遠心除去を容易にする。チャンバ26a、26bおよび26cの各々からの通路は、好ましくは連結されて注入T接合部30を形成し、ここで通路28aおよび28cは、それぞれ接合部30において遠位マイクロチャンネル端22bに対して直角を形成する。これらのチャンバは、サンプルチャンバ、流動緩衝液チャンバ、およびサンプル受入チャンバ（それぞれ、以下でさらに議論される）のような種々の目的のために使用され得る。例えば、チャンバ26aおよび26cは、サンプルチャンバおよびサンプル受入チャンバとして使用され、これら2つのチャンバ間の電

場を使用して、中心レザバ領域に向うその後の電気泳動のために、選択されたリンプル容積を接合点30に引き出し得る。これらのチャンバはまた、種々の操作のためにデバイスにおける電位および電流を制御するための、独立して制御可能な電極を備え得る（例えば、図4Aおよび4Bに示される電極32a、32b、および32c、ならびに図4Cに示される中心電極32d）。

【0018】

好ましくは、各遠位端22bに付随する3つのチャンバ26a、26bおよび26cは、基材の中心からの異なる半径方向の距離に配置され、マイクロチャネルおよびチャンバの増加した充填密度を可能にする。従って、図3において、チャンバ26aが基材中心に最も近く、次いでチャンバ26c、次いで26bが近いことが示され得るが、他の配置もまた使用され得る。

【0019】

図4Aおよび4Bは、基材20の部分的断面図および部分的鳥瞰図をそれぞれ示し、この基材は、チャンバ26a、26bおよび26c、ならびに電気伝導性の導線（電極）32a、32bおよび32cを備え、これらの導線（電極）は、基材の表面に沿って配置され、そして示されるように各チャンバ内に延び得る。基材のもう一方の側に位置する任意の同心環接点34a、34b、および34cもまた示され、これらは、それぞれ示されるような結線33a、33b、および33cを介して、導線32a、32b、および32cに電氣的に連結され得る。同心環接点は、平行なチャネルにおいて電気泳動分離を行うために含まれ得る。さらに以下で図5～7を参照して議論されるように、このチャンバは、環状カバーまたはセプタム50で覆われ得る。

【0020】

図4Cは、基材の中心領域の部分的断面図を示し、この領域は、カバー層40、中心レザバ領域24、およびネジきり（threaded）ファスナー38を含み、このファスナーにより、基材を中心軸24aの周りに回転するために、基材がモーターシャフト39に接続され得る。モーターシャフトは、好ましくは電氣的にアースされて、第4の電極に相当するもの（equivalent）32dを提供する。この第4の電極は、電極32a、32b、および32cと組み合

わせて使用され得、これにより荷電した種のチャンバー間またはチャンネル内およびチャンネルを通して方向付けられる移動が可能になる。各電極は、適切な時点におけるチャンバーおよびチャンネル中の材料の移動を制御するために、独立して制御可能な電源に接続され得る。

【0021】

図4A～4Cは、特定の電極構成を示すが、種々の他の構成のうち任意のものも使用され得ることが理解される。例えば、これらの電極は、チャンバの上から、例えば、チャンネル、通路、チャンバおよび中心レザバが規定される基材を覆って結合されるカバー層の一部として、提供され得る。同様に、中心レザバにおける電極は、図4Cの32dに示されるような底部を通してではなく、中心レザバ上に配置され得る。

【0022】

図5～7は、例示的な基材アセンブリ100を示す。この基材アセンブリは、基材20、チャンネルカバー40、および環状チャンバカバー50を含む。チャンネルカバー40を使用して、アレイを液体媒体で充填する前に、チャンネルアレイを覆い得る。カバー40は、チャンネルへの分散のために、液体をアレイの中心レザバ中に導入するための入口42をさらに備え得る。環状チャンバカバー50は、液体で充填される間またはその後にチャンバーを覆うために提供される。

【0023】

チャンネルアレイの種々の形状 (feature) は、本発明の用途に適合性の任意の寸法および構成を有し得る。より小さい寸法は、マイクロチャンネルの密度を最大にするために一般的に好ましく、これは高いサンプルスループットを容易にする。例えば、マイクロチャンネルは、広い範囲の幅および深さを有する任意の種々の断面形状 (例えば、四角形、長方形、半円、円形、凹状、またはV字形) を有し得る。詳細には、基材は、マイクロチャンネルとして基材の平面上に配置される別々の毛細管を含み得る。簡単には、チャンネルは、通常約 $250\mu\text{m}$ ～ $1\mu\text{m}$ 、典型的には $100\mu\text{m}$ ～ $1\mu\text{m}$ 、そして好ましくは $50\mu\text{m}$ 以下の深さおよび幅を有する、長方形、四角形、または凹状の断面を有する。同様の考察がチャンバをチャンネルの遠位端に連結する通路の断面に適用される。

【0024】

チャネルの長さは、サンプル成分の分離の所望の程度を可能にするように選択され、より短い長さは減少した分離という犠牲を払ってより短い電気泳動時間を生じ、そしてより長い長さは、より長い電気泳動時間という犠牲を払ってより長い分離経路およびより良好な分離を生じる。例えば、1 cm～50 cm長のチャネルは、多くの分離に適切であるが、より長い長さおよびより短い長さも使用され得る。

【0025】

マイクロチャネルの遠位端のチャンバは、円形、楕円形、四角形などのような任意の形状を有し得、そして典型的には円形である。各マイクロチャネルに連結されるチャンバのサイズおよび形状は、同一であるかまたは異なり得る。例えば、サンプルチャンバは、十分なサンプル容積（典型的には10 μ L以下）を受容するのに十分大きくあるべきである。より一般的には、全てのチャンバが、電気泳動の間の緩衝液の消耗を避けるために、十分な量の緩衝液を含有するのに十分大きいことが好ましい。

【0026】

電流を発生するための電極は、任意の適切な伝導性材料から作製され得、そして典型的には1種以上の金属または合金から作製される。例示的な電極材料としては、銅、銀、白金、パラジウム、炭素、ニクロム、および金が挙げられる。電極材料は、公知の方法により、簡単には蒸着法、シルクスクリーンインプリント、または他のパターンニング技術により形成され得る。電極材料は、サンプルおよび試薬との電気化学的反応を防ぐために適切なコーティング材料でコーティングされ得る。例えば、電極は、低分子量カットオフを有する浸透層でコーティングされ得、この低分子量カットオフは、小さなイオンは通過させるが、試薬または分析物分子は、通過させない（例えば、PCT公開WO95/12808およびWO96/01836に記載されるように）。

【0027】

チャンバからチャネルへと通じる通路は、好ましくは、迅速な電気泳動を容易にするために、最小の長さである。しかし、最小の長さより長いことは、チャ

バからチャンネル内への液体の漏出を回避することを補助するために、有用であり得る。

【0028】

チャンネルアレイを規定する基材は、好ましくは、その中心軸の周囲で等しい重量であり、これによって安定な遠心を可能にする。代表的に、この基材は、実質的に円形の周囲を有するディスクの形状で、提供される。

【0029】

この基材は、本発明の目的に適した任意の材料、または複数の材料の組み合わせから、形成され得る。使用され得る材料としては、種々の可塑性ポリマーおよびコポリマーが挙げられ、例えば、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリイミド、およびポリカーボネートである。ガラスおよびシリコンのような無機材料もまた、有用である。シリコンは、微細加工技術とのその適合性、およびその高い熱伝導率（これは、必要である場合に、このデバイスの迅速な加熱および冷却を容易にする）の観点から、有利である。

【0030】

チャンネルアレイは、当該分野において利用可能な任意の適切な方法論によって、形成され得る。可塑性材料については、射出成形が、一般に、所望の配置を有するチャンネルなどを形成するために適切である。シリコンについては、例えばM a d o u (1997) およびS z e (1988) に記載されるように、半導体産業からの標準的なエッチング技術が使用され得る。エッチング技術は、特に小さな寸法を有するチャンネルアレイのために、好ましくあり得る。

【0031】

基材は、代表的に、2つ以上の積層された層を備える。例えば、チャンネルアレイは、エッチングまたは射出成型することによって基材の表面に形成され得、その後、このチャンネルアレイは、少なくともこれらのチャンネル、通路、チャンバ、および必要に応じて中心レザバを覆う材料の層を上置くことによって、密封され、このアレイからの液体の蒸発を防止する（図5～7を参照のこと）。

【0032】

一般に、基材層は、多数の様式で、密封可能に結合され得る。従来、適切な結

合物質（例えば、にかわまたはエポキシ系樹脂）が、一緒に結合される対向する表面の、一方または両方に塗布される。結合物質は、いずれかの表面の全体に塗布され得、その結果、結合物質は、（硬化後に）チャンバおよび／またはチャンネルと接触する。この場合には、結合物質は、サンプルおよびアッセイにおいて使用されるあらゆる検出試薬と適合性であるように、選択される。あるいは、結合物質は、チャンネルアレイの周囲に塗布され得、その結果、サンプルとの接触が最小となるか、または全体的に回避される。結合物質はまた、接着性バックグテープまたは膜の一部として提供され得、これが次いで、対向する表面と接触する。なお別のアプローチにおいては、密封可能な結合が、2つの基材層の間に配置される接着性ガスケット層を使用して、達成される。これらのアプローチのいずれにおいても、結合は、任意の適切な方法（例えば、圧力シーリング、超音波溶接、および熱硬化が挙げられる）によって達成され得る。

【0033】

本発明の基材および装置は、チャンバおよびチャンネルの迅速な加熱および冷却を可能にして、サンプル調製（例えば、PCRのため）および／またはサンプル分離を容易にするよう適合され得る。1つの実施形態において、このデバイスは、外部温度制御装置を使用して、加熱または冷却される。この温度制御装置は、このデバイスの1つ以上の表面を加熱／冷却するよう適合されるか、または検出チャンバ自体を選択的に加熱するよう適合され得る。この実施形態を用いて加熱または冷却を容易にするために、基材の材料は、好ましくは、高い熱伝導率を有する材料（例えば、銅、アルミニウム、またはシリコン）から形成される。あるいは、チャンバおよび／またはチャンネルと接触する基材層は、中程度かまたは低い熱伝導率を有する材料から形成され得、その結果、この基材における他の層の熱伝導率にかかわらず、熱伝導性層を加熱または冷却することによって、全てまたは選択されたチャンバおよび／またはチャンネルの温度が、好都合に制御され得る。1つの好ましい実施形態において、この基材の表面の1つを横切って、外側層が、接着性銅バックグテープとして提供される。

【0034】

代替の実施形態において、検出チャンバの温度を調節するための手段が、この

デバイス自体の基材に提供される。例えば、この基材は、サンプルチャンバに近接する領域に接触する抵抗性トレースを備え得、これによって、このトレースを通る電流の通過は、このチャンバを加熱または冷却するために効果的である。このアプローチは、シリコンに基づく基材に対して特に適切であり、そして優れた温度制御を提供し得る。

【0035】

光学的検出のために、チャネルアレイを規定する材料は、好ましくは、光学的に透明であるか、または透明な領域もしくは窓を、少なくとも備える。これらの領域または窓は、各チャネルの一部または全てを見ることを可能にし、そして必要に応じて、このチャネルアレイのチャンバ、通路、および／もしくは他の要素を見ることを、可能にする。この目的で、例えば、シリカに基づくガラス、石英、ポリカーボネート、または光学的に透明なプラスチック層が、使用され得る。特定の透明材料の選択は、部分的には、その材料の光学的特性および検出されるシグナルの分光学的特性に依存する。例えば、蛍光に基づくアッセイにおいては、材料は、測定される波長において、低い蛍光発光を有するべきである。窓の材料もまた、目的のシグナル波長に対して最小の光吸収を示すべきである。

【0036】

他の層または材料もまた、含まれ得る。例えば、サンプルチャンバは、高い熱伝導率を有する材料（例えば、シリコンまたは熱伝導性金属）でライニングされて、サンプルの迅速な加熱および冷却を可能にし得る。サンプルと接触するシリコン表面は、好ましくは、酸化層または他の適切な被覆で被覆されて、この表面をより不活性にする。同様に、熱伝導性金属が基材において使用される場合には、この金属は、不活性材料（例えば、可塑性ポリマー）で被覆されて、この金属の腐食を防止し得、そしてこの金属表面をサンプルとの接触から離し得る。

【0037】

サンプルの電気泳動のためには、チャネルアレイは、好ましくは、中心レザバ領域を介して、電気泳動媒体で満たされる。この目的で、中心レザバ領域およびチャネルは、液体をアレイ内に移送するための入口を備えるカバーを使用して収容され得、そして遠位チャンバは、環状カバー（例えば、図5におけるカバー5_{電極は、電極}）

0) で被覆され得る。

【0038】

1つの実施形態において、環状カバーは、空気に対して多孔質であるが、水性液体に対しては比較的非透過性である。従って、図5を参照して、入口42を通して（例えば、圧力または遠心力によって）導入される液体は、放射状チャネルを通過して遠位チャンバ内へと流れ、その結果、交換された空気が、環状カバーを通過して逃れる。一旦、このチャンバが満たされると、多孔質カバーは、液体がチャンバから漏出することを防止するに十分な背圧を提供する。次いで、この多孔質環状カバーは、これらのチャンバを密封するために、環状セプタムと交換され得るが、カニューレまたは針によって、これらのチャネルに流体を導入することを可能にし得る。代替のアプローチにおいては、多孔質であってもそうでなくてもよい環状カバーが、充填の間、基材の外側円形領域と近く（密封はされない）接触して配置され、その結果、過剰の液体が、環状表面と外側基材表面との間の狭い空隙を通過して逃れる。充填が完了した後に、この環状リングは、対向する基材表面にきつく押し付けられて、チャンバを密封し得、その結果、この環状リングと基材表面との間の過剰の液体が、搾り出される。充填は、減圧雰囲気中に基材アセンブリを配置して、チャネルおよびチャンバを占めるあらゆる空気からの抵抗を減少させることを補助することによって、さらに促進され得る。

【0039】

本発明の1つの局面によれば、液体でのチャネルの充填は、このアレイを、このアレイ平面に対して垂直な中心軸の周囲でスピンさせて、遠心力によって流体をこのアレイの周囲に向けて駆動することによって、容易にされ得る。さらに、チャンバ内のあらゆる気泡が、これらのチャンバをチャネルに連結する通路から離れて、このアレイの中心に向けて駆動される。この点に関して、図8は、ちょうど記載したようにこのアセンブリを遠心するために、遠心デバイス200内に設置された基材アセンブリ100を示す。基材アセンブリ100は、実質的に全ての気泡をチャネルおよび通路から除去するに十分な速度および時間でスピンされて、中心レザバとチャンバ電極との間に連続的な電気的通路および液体通路を提供する。

【0040】

チャンネル内の電気泳動媒体は、本発明の目的で使用者により適切であるとみなされた、任意の媒体であり得る。通常は、この媒体は、水性媒体であるが、非水性媒体もまた、考慮される。さらに、この媒体は、サンプル成分の移動速度を遅くするかまたは他の様式で変更する薬剤を含み得る。このような薬剤の例としては、水溶性ポリマー（例えば、アガロース、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ガラクトマンナン、ポリビニルアルコール、ポリアクリロイルアミノエトキシエタノール、ポリエチレンイミン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリドン、およびポリビニルオキサゾリドン）、ならびにまた、フッ素含有ポリマーが挙げられる（例えば、Ramakrishnaら、米国特許第5,552,028号および同第5,567,292号；Grossman、米国特許第5,374,527号；Menchénら、米国特許第5,468,365号；ならびにGrossmanら（1992）を参照のこと）。上記材料を使用して、濃度が十分に高い場合には、絡み合ったマトリックスを形成し得るが、より薄い（絡まっていない）濃度もまた、使用され得る。共有結合により架橋した媒体（例えば、ビス-アクリルアミドで架橋したポリアクリルアミド）もまた使用され得、この場合には、負荷は代表的に、この媒体が（例えば、UV照射または開始剤（例えば、テトラメチレンジアミンおよび過硫酸アンモニウム）の添加によって）架橋される前に達成される。

【0041】

所望であれば、チャンネルアレイの全てまたは一部の内側表面を、任意の適切な被覆材料で被覆して、サンプル吸着を減少させ得る。電気泳動は、通常、水性分離媒体中で実施されるので、サンプルの吸着は、通常、分離キャビティの内側表面を、潜在的に吸着性である表面領域をマスクする親水性被覆で覆うことによって、減少され得る。吸着性の表面を被覆するための例示的な試薬としては、ポリアクリルアミド、ポリメタクリルアミド、ポリビニルアルコール、ポリエーテル、酢酸セルロース、ポリアルキレンオキシド、ポリ（ビニルピロリドン）および

び当該分野において公知であるような他の材料が挙げられる。好ましくは、このような被覆は、内部表面に共有結合されるが、吸着性の非共有結合被覆もまた、適切であり得る。

【0042】

サンプル吸着を減少させるための被覆試薬はまた、電気浸透流（EOF）の程度を制御するために使用され得る。例えば、ガラスのシリケート表面に沿ったEOFは、この表面を、表面のシラノール基のかかなりの割合をマスクする中性の試薬で被覆することによって、大いに減少され得る。EOFの程度は、正かまたは負に荷電した基を含む被覆試薬を使用することによって、さらに制御され得る。正に荷電した被覆を使用して、表面の負の電荷を無効にし、正味0の表面電荷を提供し得、その結果、 $EOF = 0$ となる。より高い正の電荷密度を有する被覆を使用して、荷電した表面材料のEOFの方向を逆にし得る。このことは、正に荷電したサンプル種の正味の移動速度を遅くするために、有用であり得る。逆に、負に荷電した被覆を使用して、表面上の負の荷電の程度を増強または増加させ、負に荷電した種の正味の移動速度を遅くし得る。代表的な正に荷電した被覆としては、例えば、ポリエチレンイミン、四級ポリエチレンイミン、およびキトサンが挙げられる。代表的な負に荷電した被覆としては、例えば、カルボキシレートおよびスルホネート含有材料（例えば、ポリ（メチルグルタメート）および2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホネートポリマー）が挙げられる。荷電した被覆はまた、特に被覆と同じ電荷極性を有するサンプルに対して、サンプル吸着を効果的に減少させ得ることが、理解される（例えば、Wiktorowicz、米国特許第5,015,350号および同第5,181,999号）。

【0043】

存在する場合には、分離媒体中の添加剤の選択は、部分的には、サンプルおよび内部表面の性質、ならびに他の要因に依存する。いくつかの適用において、共有結合表面被覆と可溶性緩衝剤との両方を使用して、サンプル吸着およびEOFを制御することが、望ましくあり得る。

【0044】

サンプルは、本発明の使用と適合性である液体中に溶解または抽出され得る、

任意の供給源由来であり得、そして潜在的に、1つ以上の目的の分析物を含有し得る。例えば、サンプルは、生物学的流体（例えば、血液、血清、血漿、尿、汗、涙液、精液、唾液、大脳脊髄液（c e r e b r a l s p i n a l f l u i d））、またはこれらの精製誘導体もしくは改変誘導体であり得る。サンプルはまた、例えば、植物、動物組織、細胞溶解物、細胞培養物、微生物サンプル、および土壌サンプルから得られ得る。サンプルは、必要であれば試験前に精製または前処理されて、そうでなければ分析物検出を妨害し得る物質を、除去し得る。代表的に、サンプル流体は、特に例えばポリペプチド、ポリヌクレオチド、および塩のような極性分析物については、水溶液である。溶液は、表面活性剤または界面活性剤を含有して、分析物の溶解度を改善し得る。非極性分析物および疎水性分析物については、有機溶媒がより適切であり得る。

【0045】

各チャネルについて、サンプルが、好ましくは、チャネル壁を通して（例えば、上で議論されたような隔壁材料を介して）注入することによって、遠位チャンバ（本明細書中でサンプルチャンバとして言及される）に充填される。チャンバ内に予め存在する空気および／または液体は、好ましくは、チャンバ壁を通過するカニューレの第2の針を介してチャンバを抜け得、その結果、このチャンバは、好ましくは、サンプルを均一に充填される。各チャネルの1つ以上の他の遠位チャンバがまた、同じ充填技術を使用して、選択された液体媒体で充填され得る。サンプルの充填は、所望ならば、ロボット制御サンプルディスペンサーを使用して自動化され得る。

【0046】

サンプルの充填が完了した後、図7に関して上で議論されるように、任意の気泡を、電気泳動の様々な通路からチャネルアレイの中心に向かって動かすために、基材が遠心され得る。

【0047】

一旦充填されると、サンプルのアリコートは、好ましくは、サンプル含有チャンバと選択された「シンク」（廃棄物）チャンバとの間に電場をかけることによって、サンプルチャンバからチャネルの遠位端まで移送される。例えば、図3を、検出チャ

参照すると、チャンバ26a内のサンプルは、チャンバ26aと26cとの間に電場をかけることによって、接合部30に動電学的に移送され得る。チャンネル22の通路に移送されるサンプル（サンプルプラグ）の量は、接合部30における通路28aおよび28cの断面積（これは、アリコートの始めのバンド幅を規定する）、および接合部30におけるチャンネル22の断面積に比例する。第1の電場が止められた後、電場はチャンバ26bと中心レザバ24との間にかけられ、それによってサンプルプラグをチャンネル22に引き込み、そして異なる動電学的電気泳動易動度に基づいてサンプル成分の分離を開始する。任意の他の適切なサンプル充填シーケンスもまた使用され得る。

【0048】

電気泳動操作は、チャンネル中で同時に（並行して）、個別に（順次に）、または任意のそれらの組み合わせで実施され得る。上記の図4A～4Cを参照すると、電気泳動は、電極32a、32b、32cおよび32dに適切な電圧を印可することにより（リング34a～34cおよびコネクタ33a～33cを必要とすることなく）、順次行われ得る。都合良くは、これは、接触カードが、図10A～10Cに例示されるように、基材電極と整列する個々の電氣的接触を有するように、基材の上面または下面に電氣的接触カードを取り付けることによって達成され得る。

【0049】

図10A～10Cは、マイクロチャンネルの遠位チャンバに個別の電圧をかけるために使用され得る例示的な接触カード400の側断面図および上面図を示す。接触カード400は、上部突出部402aおよび下部突出部402bを備え、この上部および下部突出部は、それらの間に、基材上の導線（例えば、導線32a、32bおよび32c（図4Bおよび10C））をぴったりと把持するためのキャビティを規定する。このカードの上部および下部突出部は、好ましくは、可撓性材料から作製され、その結果、この接触カードは基材20に容易に留められ、そして取り外され得る。接触カード400はまた、図10Cに断面図で示されるように、導線32a、32b、および32cと接触するための、露出した端子406a、406b、および406cをそれぞれ有する、導線404a、404b

、および404cを備える。

【0050】

同時電気泳動操作は、適切な電圧を、遠位チャンバ内の電極と電気接続されている1つ以上の導電性リング（例えば、図4Aおよび4Bに示されるリング34a、34bおよび34c）にかけることによって簡便に実施され得る。この実施形態について、電圧電位は、好ましくは、所望ならば、分析物の検出のために基材がその軸の周りで回転される間、同心状のリングと接触したままであり得る導電性ブラシを通して提供される。例えば、図11Aおよび11Bを参照すると、同心状のリング接点（例えば、接点34a、34bおよび34c）を有する基材20は、1つ以上のホルダ（例えば、ホルダ504a、504bおよび504c）によって保持される対応するブラシ接点502a、502bおよび502cと接触される。

【0051】

同時電気泳動は、より迅速なサンプル分析の利点を有する。一方、連続的な電気泳動は、各チャンネルにおける電気泳動条件のより慎重な制御を可能にする。

【0052】

目的のサンプル成分は、任意の様々な技術（例えば、蛍光検出、化学発光検出、UV-可視光吸収、放射性同位体検出、電気化学的検出、およびバイオセンサ）によってチャンネル内で検出され得る。光学的な検出方法（例えば、蛍光、吸光度、または化学発光）について、基材アセンブリは、各チャンネルの近位端の付近に少なくとも1つの検出ゾーンを含まなければならない。

【0053】

代表的に、光学的検出は、基材アセンブリの面の上または下から行われる。一般的に、検出される光学的なシグナルは、約180nm（紫外線）と約50μm（遠赤外線）との間の波長を有する光の吸光度または発光を含む。より代表的には、この波長は、約200nm（紫外線）と約800nm（近赤外線）の間である。蛍光検出について、検出ゾーン内の任意の不透明な基材材料は、好ましくは、低い反射特性を示し、その結果、照射光の検出器への反射が最小にされる。

逆に、高い反射は、光の吸収に依存する検出の場合に所望される。化学発光検出

について、特有の波長の光が、代表的に、外部光源を用いてサンプルを照射することなく発生される場合、基材アセンブリの吸収特性および反射特性はあまり重要ではないが、ただし、シグナルを検出するために、少なくとも1つの光学的に透明なウインドーが、1つのチャンネルごとに存在する。好ましくは、チャンネルアレイ全体の可視化を可能にするために、基材アセンブリの実質的に全てが透明である。

【0054】

チャンネルの上面および側面を規定する材料が光学的に透明であり、検出が蛍光測定を包含する場合、これらのチャンネルは、これらのチャンネルの側面を通る（基材アセンブリの面に対して平行）か、またはより代表的には、上から対角線上（例えば、 45° の角度で）の励起光で照射され得、そして放射光は、通常、チャンネルアレイの面に対して垂直な方向で、基材アセンブリの上から収集される。

【0055】

図9は、回転板302、基材アセンブリ100、および検出器アーム304を備える例示的な検出システム300を示す。検出器アーム304は、アセンブリ100のチャンネルアレイ上の選択された検出ゾーン上に位置決めされる下部端を有する検出器ロッド306を運搬する。作動中、検出器ロッド306は、チャンネルからシグナルを収集して、このチャンネル内の1つ以上のサンプル成分の存在を同定し、そして／または定量するのに十分な時間、チャンネルの検出ゾーン上に配置される。

【0056】

1つのアプローチにおいて、連続的にか、または成分が検出器ロッドを通過するにつれて別個の時点で、成分の電気泳動図を記録するために、この検出器ロッドは、サンプルの電気泳動分離の間、チャンネルの検出ゾーン上にあるままである。所望の情報が収集された後、アセンブリ100が回転され、その結果、検出器は隣のチャンネル内の検出ゾーン上に配置され、そして別の電気泳動図が記録される。従って、電気泳動は、所望の電気泳動図が得られるまで、チャンネルからチャンネルへと連続的に実施される。

【0057】

別のアプローチにおいて、一連の時点として同時に電気泳動図を収集するように選択された時間間隔でアセンブリを回転させることによって、2つ以上のチャネルの同時電気泳動の間、シグナルが各チャネルにおいて周期的に測定される。好ましくは、各チャネルからのデータ収集の回数は、検出の正確さおよび感度を助長するために、成分ピークごとに少なくとも2点、好ましくはより多くの収集を保証するのに十分である。

【0058】

測定されるサンプル成分または分析物は、高感度かつ正確な検出を容易にするために標識され得る。標識は、それ自体が検出可能である直接標識、または他の薬剤と組み合わせて検出可能である間接標識であり得る。代表的な直接標識としては、蛍光団、発色団、（例えば、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^3H ）、スピン標識、化学発光標識（例えば、ジオキセタン生成部分）、放射性同位体などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な間接標識としては、シグナル生成事象を触媒する酵素、および検出可能な抗リガンド（例えば、抗体またはアビジン）に高親和性で特異的に結合し得る抗原またはビオチンのようなリガンドが挙げられる。目的の標識化分子（例えば、DNA、タンパク質、多糖類など）についての多くの参考文献が利用可能である。代表的な参考文献には、Matthewsら、（1988）、Haugland（1992）、KellerおよびManak（1993）、Eckstein（1991）、Fungら、Hobbsら、Leeら、Menchenら、Bergotら、Rosenblumら、（1997）、およびJackson（WO91/05256）が挙げられる。

【0059】

1つの好ましい実施形態において、サンプル成分または標的分析物は、蛍光検出によって測定される。このような検出を実施するために、各チャネルの検出ゾーンは、適切な光源（例えば、高強度水銀灯、レーザーなど）によって照射され得る。好ましくは、この照射手段は、488nmと550nmとの間の波長の照射ビームを有するレーザーである。より好ましくは、特に色素標識ポリヌクレオチドについて、照射はアルゴンイオンレーザー、特にアルゴンイオンレーザーの488nmおよび514nmの輝線、またはネオジム固体YAGレーザーの532nmの輝線の使用と適合性

2 nmの輝線によって生成されるレーザー光を使用して達成される。これらの線で同時にレーザー照射するいくつかのアルゴンイオンレーザーが市販されている（例えば、Cyonics, Ltd. (Sunnyvale, Calif.) Model 2001など）。次いで、蛍光は、光感知検出器（例えば、光電子増倍管、電荷結合デバイスなど）によって検出される。都合良くは、この蛍光検出器は、例えば、Huangら、1992、Khetarpalら、(1996)、および他の参考文献（Fodor、1995、およびMathiesら、1992もまた参照のこと）に記載されるような共焦点配置を有する。

【0060】

サンプル成分のシグナルはまた、Yershovら（1996）に記載されるような、適切な光学（Ploem、1993）を有する領域型検出器（例えば、電荷結合検出器（CCD）（例えば、Model TE/CCD512SF、Princeton Instruments, Trenton, NJ））を使用して、1つ以上のチャンネルから同時に収集され得るか、またはTVモニタリングによって画像化され得る（Khrapko、1991）。放射性のシグナル（例えば、 ^{32}P ）について、リン光測定デバイス（phosphor imager device）が使用され得る（Johnstonら、1990；Drmanacら、1992；1993）。画像化装置の他の商業的な供給源には、General Scanning Inc. (Watertown, MA, www.genscan.com)、Genix Technologies (Waterloo, Ontario, Canada; www.confocal.com)、およびApplied Precision Inc. が挙げられる。

【0061】

III. 有用性

本発明は、任意の広範な適用のために使用され得る。本発明は、医療目的または獣医学的目的（例えば、病原体の検出、疾患の診断またはモニタリング、遺伝子スクリーニング、抗体または抗原の力価の決定、健康状態の変化の検出およびモニタリング、ならびに薬物治療のモニタリング）のために使用され得る。本発明はまた、選択された活性についての分子のスクリーニングを含む、広範な法医

【 0 0 6 2 】

【 0 0 6 3 】

【 0 0 6 4 】

【 0 0 6 5 】

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、本発明に従う基材の断面概略図を示す。

【図 2】

図 2 は、図 1 からの基材の中心レザバの拡大図を示す。

【図 3】

図 3 は、サンプルチャンバ、サンプル受入チャンバ、および流動緩衝液チャンバへの通路により連結しているチャネルの遠位端の拡大図を示す。

【図 4】

図 4 A ~ 4 C は、電位および電流を制御するために、チャンバおよび中心レザバに電極を提供するための例示的な構成を示す。

【図 5】

図 5 は、本発明の基材アセンブリの拡大斜視図を示す。

【図 6】

図 6 は、本発明の基材アセンブリの断面図を示す。

【図 7】

図 7 は、本発明の基材アセンブリの斜視図を示す。

【図 8】

図 8 は、液体を本発明のチャネルアレイに導入し、気泡を除去するための遠心デバイスを図示する。

【図 9】

図 9 は、チャネル中のサンプル成分を検出および／またはモニタリングするための回転検出器を示す。

【図 10】

図 10 A ~ 10 C は、接触カードにより基材に電位が与えられる実施形態を例示する。

【図 11】

図 11 A ~ 11 B は、ブラシ接点により基材に電位が与えられる実施形態を例示する。

【図1】

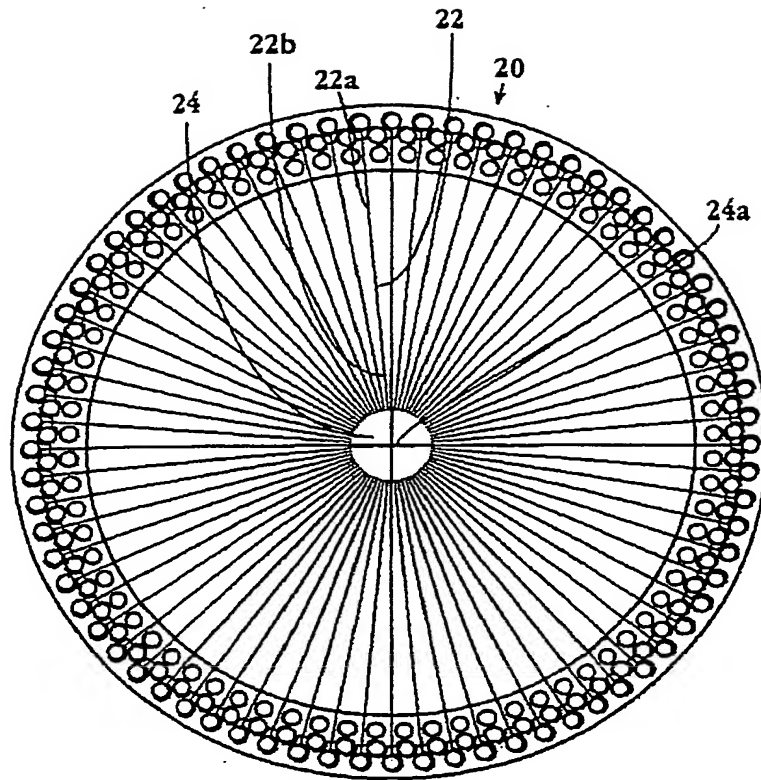


Fig. 1

【図2】

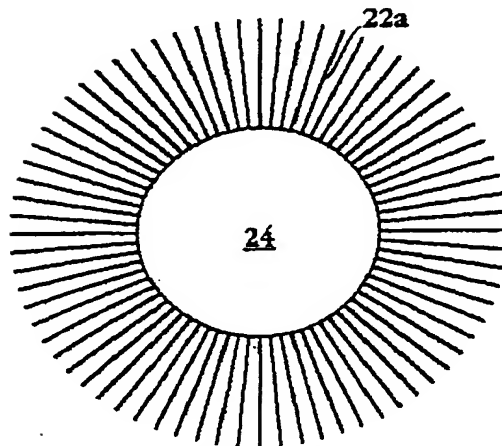


Fig. 2

【図3】

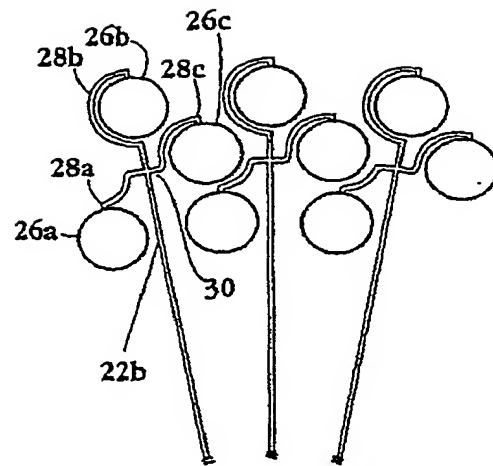


Fig. 3

【図4A】

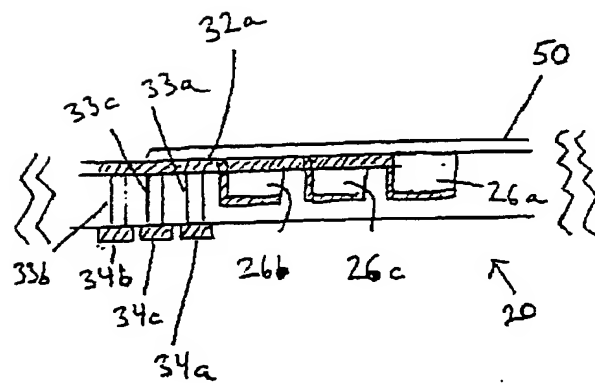


Fig. 4A

【図4B】

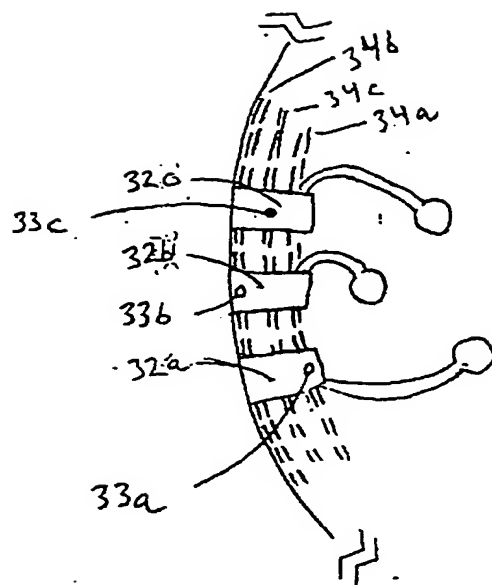


Fig. 4b

【図4C】

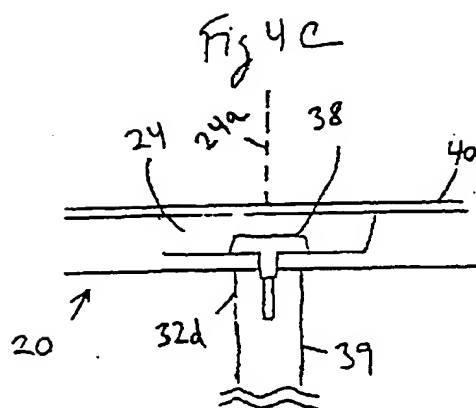


Fig 4c

【図 5】

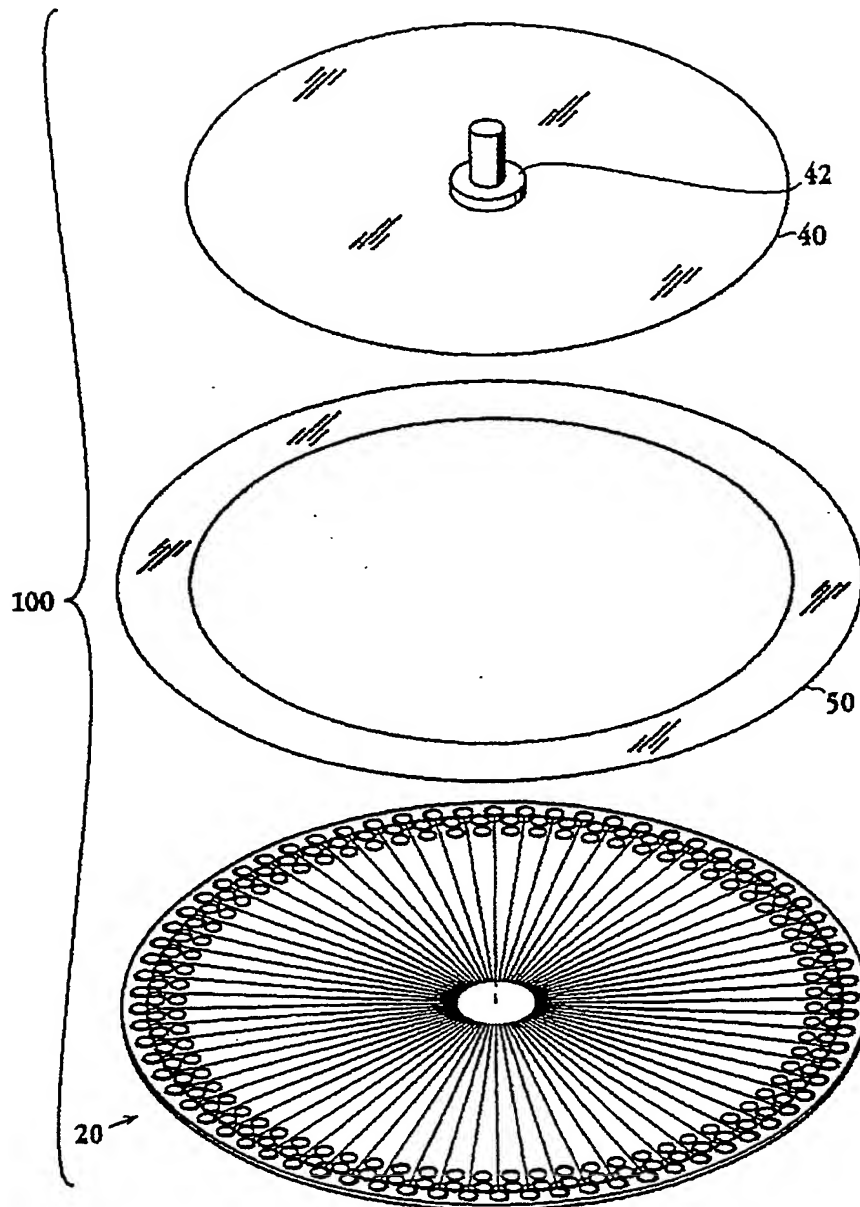


Fig. 5

【図 6】

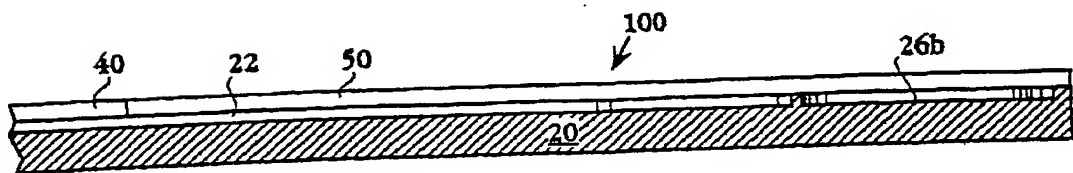


Fig. 6

【図 7】

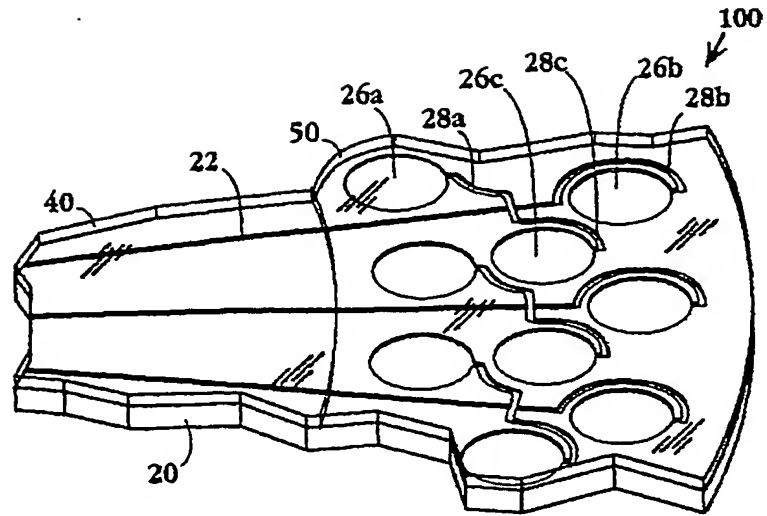


Fig. 7

【図 8】

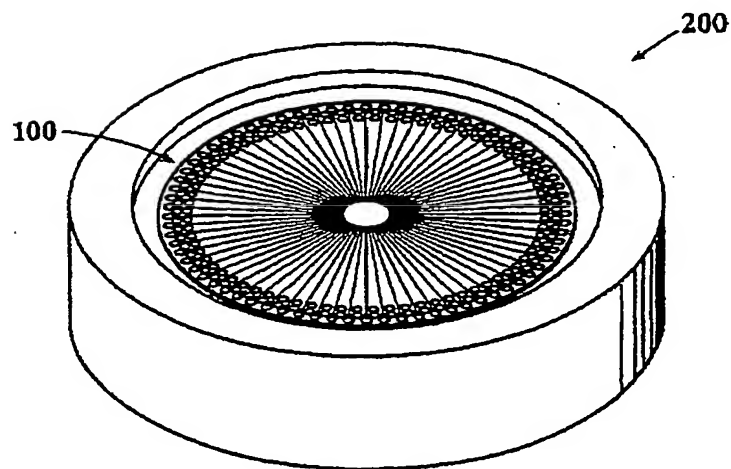


Fig. 8

【図9】

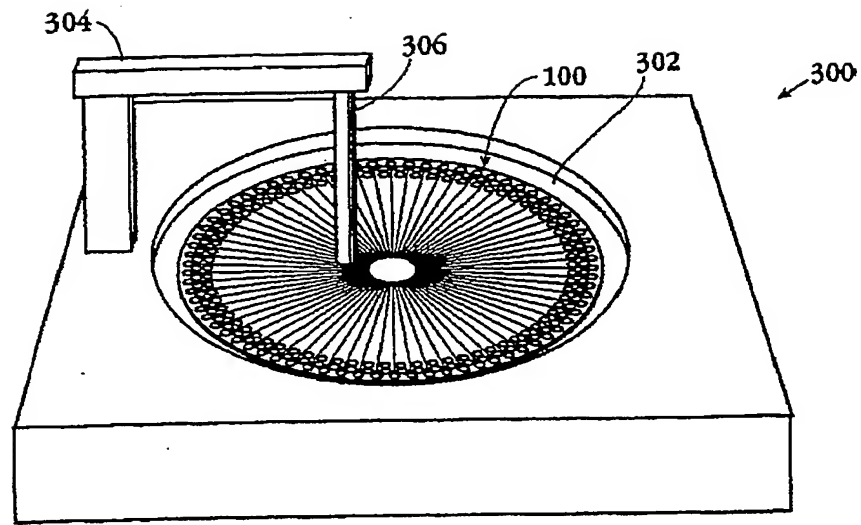


Fig. 9

【図10A】

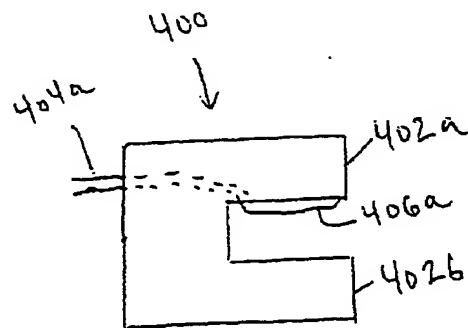


Fig 10A

【図10B】

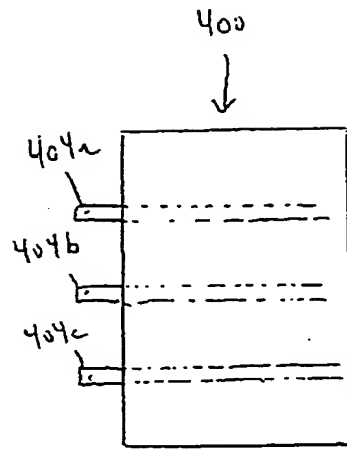


Fig 10B

【図10C】

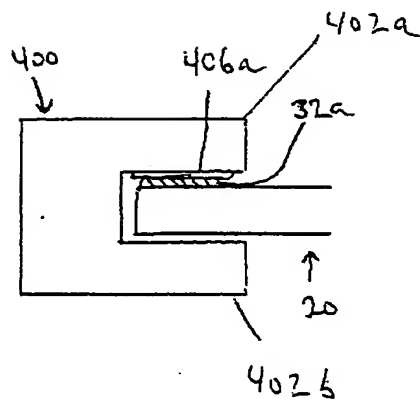
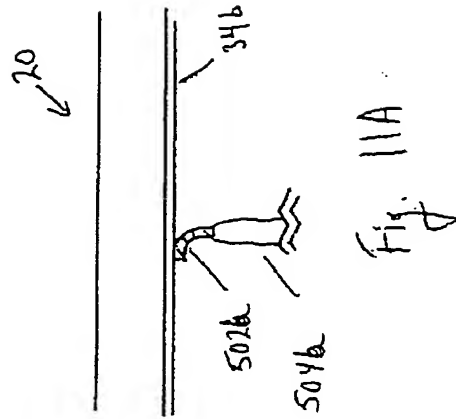
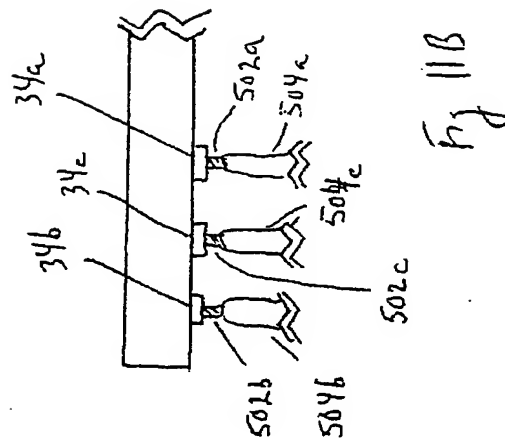


Fig 10C

【図11A】



【図11B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US00/19263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : G01N 27/26, 27/447 US CL : 204/450,451,455,600,605 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 204/450,451,455,600,605 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPAT, EPOABS, JPOABS, DERWENT, CAPLUS search terms: electrophoresis, disc, disk, circular, circle		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,872,010 A (KARGER et al) 16 February 1999 see entire document, especially Fig. 1A & 3	1-6, 10, 11, 14, 15, 18-20, 23 10-15, 21, 22
A	US 6,100,535 A (MATHIES et al) 08 August 2000	1-23
A	US 6,126,804 A (ANDRESEN) 03 October 2000	1-23
A	US 6,143,152 A (SIMPSON et al) 07 November 2000	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 FEBRUARY 2001		Date of mailing of the international search report 20 MAR 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer JOHN S. STARSIAK JR. Telephone No. (703) 308-0661 Jean Proctor Paralegal Specialist

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)*

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
G 0 1 N 21/76		G 0 1 N 37/00	1 0 1
37/00	1 0 1	27/26	3 3 1 E
			3 3 1 K

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72) 発明者 コウォリス, レイド ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010,

バーリンガム, キャニオン ロード

2875

F ターム (参考) 2G043 AA01 BA14 BA16 CA03 DA01
 DA02 DA04 EA01 EA19 GA08
 GB01 GB03 KA01 KA02 KA03
 KA05 KA09 LA02 LA03 MA16
 2G054 BB03 CA22 CA23 CE02 EA03
 4B029 AA07 BB01 BB15 BB20 CC01
 FA15 GA08
 4B063 QA01 QA08 QA11 QA17 QA18
 QA19 QA20 QQ01 QQ21 QQ41
 QR38 QR50 QR66 QR71 QR82
 QS07 QS16 QS39 QX01